

Selectieve D1-activatie door toevoeging van L-dopa aan behandeling met antipsychotica in patiënten met schizofrenie

Gepubliceerd: 21-09-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Onderzoeken van het effect van toevoegen van L-dopa aan optimale antipsychotische therapie op positieve symptomen, negatieve symptomen, cognitieve functiestoornissen en extrapyramidale symptomen in patiënten met schizofrenie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Schizofrenie en andere psychotische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALOHA

Aandoening

- Schizofrenie en andere psychotische stoornissen

Synoniemen aandoening

psychose, schizofrenie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cognitie, L-dopa, negatieve symptomen, schizofrenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- verandering in verbaal geheugen als getest met de Hopkins Verbal Learning Test Revised (HVLT-R), vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen
- verandering in werkgeheugen als getest met de N-back taak, vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen
- verandering in ernst van de negatieve symptomen, als gescoord met de PANSS negatieve symptomen sub-schaal, vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen

Secundaire uitkomstmaten

- verandering in de ernst van de positieve symptomen, als gescoord met de PANSS positieve symptomen sub-schaal, vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen
- verandering in overige cognitieve functies (anders dan verbaal geheugen en werkgeheugen), als getest met de MATRICS, vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen
- verandering in frontale hersenfuncties, als getest met de Frontal Assessment Battery (FAB), vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen
- verandering in extrapyramidale symptomen, als gescoord met de ESRs, vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten

die placebo krijgen

- verandering in algemeen functioneren, als gescoord met de HoNOS (Health of the Nations Outcome Scale) en de CGI (Clinical Global Impression - severity scale), vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen

- verandering in subjectief welbevinden, als getest met de SWN (Subjective Well-being under Neuroleptics), vergeleken tussen de groep patiënten die Sinemet krijgt en de groep patiënten die placebo krijgen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Schizofrenie is de psychiatrische stoornis met de slechtste prognose. De prevalentie is ongeveer 1%, de stoornis begint op jonge leeftijd en heeft een chronisch beloop. De symptomen van schizofrenie kunnen worden verdeeld in positieve symptomen (hallucinaties, wanen, formele denkstoornissen, katatonie), negatieve symptomen (affectvervlakking, interesseverlies, sociale terugtrekking) and verslechtering van cognitieve functies. Hoewel de exacte neurobiologische oorzaken van schizofrenie niet duidelijk zijn, wordt algemeen aangenomen dat een verstoring van de dopaminerge neurotransmissie een sleutelrol speelt bij psychose. De klassieke dopamine-hypothese stelt dat een toename van dopamine in het striatum positieve symptomen medieert. Hoewel positieve symptomen redelijk reageren op antipsychotische medicijnen, worden negatieve symptomen maar minimaal beïnvloed, of worden ze zelfs erger. Hierdoor lijden zelfs patiënten die optimaal worden behandeld met antipsychotica vaak aan sterk beperkende, chronische negatieve symptomen, wat leidt tot een ernstige afname van de kwaliteit van leven. Een ander interessant punt is dat (D2-blokkerende) antipsychotische behandeling extrapyramidale bijwerkingen kan geven, zoals acute dystonie (langdurige, vaak pijnlijke spierspasmen, die leiden tot een abnormaal verwrongen houding), parkinsonisme, akathisie (een gevoel van innerlijke onrust en een drang steeds in beweging te blijven). Eerdere studies hebben laten zien dat deze extrapyramidale bijwerkingen verbeteren nadat L-dopa werd toegevoegd. In tegenstelling tot positieve symptomen worden negatieve symptomen en cognitieve achteruitgang gerelateerd aan een afname van dopamine in andere hersendelen, met name de prefrontale schors. Een toename van dopamine 1 (D1)

receptor-activiteit wordt gesteld samen te hangen met verbetering van negatieve symptomen en cognitieve functies. Tot op heden zijn er geen selectieve D1-agonisten verkrijgbaar voor gebruik in mensen. Pogingen om dopamine-transmissie in de schors te activeren door L-dopa toe te voegen aan conventionele (D2-blokkerende) antipsychotische behandeling hebben al veelbelovende resultaten laten zien. Deze studies laten echter ook een aantal tegenstrijdigheden zien, die grotendeels kunnen worden toegeschreven aan methodologische verschillen, kleine patiëntenpopulaties of onvolkomenheden in de opzet van de studies.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken van het effect van toevoegen van L-dopa aan optimale antipsychotische therapie op positieve symptomen, negatieve symptomen, cognitieve functiestoornissen en extrapyramidale symptomen in patiënten met schizofrenie.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind gerandomiseerd placebo-gecontroleerd onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

25 mensen krijgen Sinemet in opbouwschema: dag 1-4: 4 dd 50 mg dag 5-8: 2 dd 100 mg, 2 dd 50 mg dag 9-12: 4 dd 100 mg dag 13-16: 2 dd 150 mg, 2 dd 100 mg dag 17-20: 4 dd 150 mg dag 21-24: 2 dd 200 mg, 2 dd 150 mg dag 25-42: 4 dd 200 mg 25 mensen krijgen een placebo

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor deelnemende patiënten is gering. Zoals beschreven onder E9a zijn de bijwerkingen van Sinemet mild en is de kans op bijwerkingen verder verlaagd door gelijktijdig gebruik van haloperidol of risperidon.

Een substantieel deel van het onderzoek (PANSS) is routine-diagnostiek en valt onder de standaard procedure bij opname op de psychose-afdeling van het Erasmus MC. De overige onderzoeken kosten de patiënt weliswaar tijd, maar zijn niet invasief of vermoeiend.

Er zijn geen risico's verbonden aan de testen en vragenlijsten die worden afgenomen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
3015 CE Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met schizofrenie volgens DSM-IV criteria, als bevestigd met Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH)
- stabiel onder optimale antipsychotische behandeling met haloperidol of risperidon, in een dosering onder 6 mg d.d.
- De PANSS (Positive And Negative Symptom Scale) score mag voor positieve symptomen niet hoger zijn dan 20, of er mag niet hoger dan 3 gescoord worden op 3 items.
- De PANSS score voor negatieve symptomen moet hoger zijn dan 20, of er moet een score zijn hoger dan 3 voor tenminste 2 items.
- leeftijd 18-40 jaar
- informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- zwangerschap
- gebruik van psychotrope medicatie anders dan benzodiazepinen
- ernstige neurologische aandoeningen
- hoofdtrauma in de voorgeschiedenis
- aandoeningen van lever, nier, hart, of het endocriene systeem

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sinemet
Generieke naam:	L-dopa/Carbidopa
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-09-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-019897-33-NL
CCMO	NL32185.078.10